

(3)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-092402
 (43)Date of publication of application : 06.04.1999

(51)Int.Cl. A61K 47/30
 A61K 9/00

(21)Application number : 10-204851 (71)Applicant : EISAI CO LTD
 (22)Date of filing : 21.07.1998 (72)Inventor : UKAI KOJI
 HARADA TSUTOMU

(30)Priority
 Priority number : 09198487 Priority date : 24.07.1997 Priority country : JP
 09198488 24.07.1997 JP

(54) FORMULATION COMPOSITION AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a formulation composition readily dissolvable an anionic polymer substance and useful for masking of unpleasant taste of donepezil chloride, etc., useful as a curing agent for Alzheimer's disease by making the formulation contain a basic medicine, a hydrophilic substance having a positive charge and the anionic polymer substance.

SOLUTION: This formulation composition preferably as a syrup agent, a jelly agent, a dry syrup agent or a fine granule agent is obtained by comprising (A) a basic medicine especially having unpleasant taste, (B) a hydrophilic substance having a positive charge (especially polyvinyl pyrrolidone or copolyvidone) and (C) an anionic polymer substance in a weight ratio of the components A/B/C is 1/(1-400)/(0.5-20).

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 26.03.2003
 [Date of sending the examiner's decision of rejection]
 [Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
 [Date of final disposal for application]
 [Patent number]
 [Date of registration]
 [Number of appeal against examiner's decision of rejection]
 [Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
 [Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-92402

(43)公開日 平成11年(1999)4月6日

(51)Int.Cl.*

A 61 K 47/30

9/00

識別記号

F I

A 61 K 47/30

9/00

B

W

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 4 頁)

(21)出願番号

特願平10-204851

(71)出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72)発明者 鶴岡 宏治

岐阜市薮田南3-3-1 STEP井上203

号

(72)発明者 原田 努

愛知県江南市木賀本郷町東82番地

(22)出願日

平成10年(1998)7月21日

(31)優先権主張番号 特願平9-198487

(32)優先日 平9(1997)7月24日

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(31)優先権主張番号 特願平9-198488

(32)優先日 平9(1997)7月24日

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(54)【発明の名称】 製剤組成物及びその製造方法

(57)【要約】

【課題】 塩基性薬物とアニオン性高分子物質により生じる不溶性物質の生成を防止した製剤組成物及びアニオン性高分子物質の溶解方法を提供する。

【解決手段】 本発明は(1)塩基性薬物(2)陽電荷を有する親水性物質及び(3)アニオン性高分子物質を含有する製剤組成物である。本発明はまた、陽電荷を有する親水性物質を溶解した溶液中に、アニオン性高分子物質を溶解するアニオン性高分子物質の溶解方法である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】(1) 塩基性薬物(2) 陽電荷を有する親水性物質及び(3) アニオン性高分子物質を含有する製剤組成物。

【請求項2】(1) 塩基性薬物が不快な味を有する塩基性薬物(2) 陽電荷を有する親水性物質がポリビニルビロリドン若しくはコポリビドン及び(3) アニオン性高分子物質がカラギーナン、コンドロイチン硫酸ナトリウム若しくはデキストラン硫酸ナトリウムである請求項1記載の製剤組成物。

【請求項3】(1) 塩基性薬物(2) 陽電荷を有する親水性物質及び(3) アニオン性高分子物質の重量比が1:1~400:0.5~20である請求項1記載の製剤組成物。

【請求項4】製剤組成物が、シロップ剤、ゼリー剤、ドライシロップ剤又は細粒剤である請求項1記載の製剤組成物。

【請求項5】塩基性薬物及び陽電荷を有する親水性物質を溶解した溶液中に、アニオン性高分子物質を溶解するアニオン性高分子物質の溶解方法。

【請求項6】陽電荷を有する親水性物質を溶解した溶液中に、塩基性薬物及びアニオン性高分子物質を溶解するアニオン性高分子物質の溶解方法。

【請求項7】(1) 塩基性薬物が不快な味を有する塩基性薬物(2) 陽電荷を有する親水性物質がポリビニルビロリドン若しくはコポリビドン及び(3) アニオン性高分子物質がカラギーナンである請求項5又は6記載の溶解方法。

【請求項8】(1) 塩基性薬物(2) 陽電荷を有する親水性物質及び(3) アニオン性高分子物質を含有する製剤組成物を加温することによるゲル化方法。

【請求項9】(1) 塩基性薬物が不快な味を有する塩基性薬物(2) 陽電荷を有する親水性物質がポリビニルビロリドン若しくはコポリビドン及び(3) アニオン性高分子物質がカラギーナンである請求項8記載のゲル化方法。

【請求項10】塩基性薬物が塩酸ドネベジルである請求項1記載の製剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、不溶性沈殿物の生成を防止する製剤組成物及びその製造方法、さらにアニオン性高分子物質の溶解方法及びゲル化方法に関する。

【0002】

【発明の背景及び従来技術】特開平3-287535号公報には、ブランプロフェン水溶液剤においてポリビニルビロリドンを用いる水溶性液剤が開示され、また特開平4-18015号公報には、フマル酸クレマスチンにポリビニルビロリドンを添加する水溶液が開示されている。これらの物質は水に難溶性であるが、ポリビニルビ

ロリドンを添加することにより澄明で安定な水溶液を得ることができる。一方、不快な味を有する塩基性薬物にカラギーナン等のアニオン性高分子物質を配合すると薬物の不快な味を隠蔽することができる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】不快な味を有する塩基性薬物は一般に水に易溶性であり、アニオン性高分子物質を配合すると調製時には澄明な溶液が得られるが、経時的に纖維状の不溶性物質が生じてくる。従来ではこの

10 ような経時的な不溶性纖維物の生成を防ぐには、セルロース誘導体を添加して溶液中の粘度を増大させる方法によっていたがその効果は十分ではない。また、カラギーナン等のアニオン性高分子物質は冷水に極めて溶解し難いため、調製時の取扱いが極めて悪い物質である。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、(1) 塩基性薬物(2) 陽電荷を有する親水性物質及び(3) アニオン性高分子物質を含有する製剤組成物である。また、本発明は、塩基性薬物及び陽電荷を有する親水性物質を溶

20 解した溶液中に、アニオン性高分子物質を溶解するアニオン性高分子物質の溶解方法である。更に本発明は、塩基性薬物、陽電荷を有する親水性物質及びアニオン性高分子物質を含有する製剤組成物を加温することによるゲル化方法である。本発明によると、溶解時には澄明であった溶液から経時的に不溶性物質が生成することを防ぐことができ、また、冷水に極めて溶解しにくいアニオン性高分子物質をすばやく溶解することができ、さらに得られた組成物を容易にゲル化できるが、これらが本発明の目的である。

30 【0005】本発明に使用される塩基性薬物は特に限定されない。しかし、本発明においてアニオン性高分子物質を配合する目的は、塩基性薬物の中でも特に不快な味を有する薬物のマスキングのためであるから、塩基性薬物の好ましい例としては不快な味を有する塩基性薬物であり、具体的には、塩酸チクロビシン、塩化ペルベリシ、ジギトキシン、スルビリン、塩酸アゼラスチン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、クロラムフェニコール、アミノフィリン、エリスロマイシン、フェノバルビタール、バントテン酸カルシ

40 ウム、塩酸インデロキサジン、塩酸アミノグアニジン、塩酸ドネベジル等を挙げることができる。中でも塩酸ドネベジルを用いた場合に特に顕著な効果がある。塩酸ドネベジルは化学名、(1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシイソダノン-2-イル)メチルビペリジン塩酸塩であり、軽度から中等度のアルツハイマー治療剤であるが、その水溶液は激しい苦味、しづれ感を有している。

【0006】本発明におけるアニオン性高分子物質とは酸性多糖類が好ましく、具体的にはカラギーナン、コンドロイチン硫酸ナトリウム及びデキストラン硫酸ナトリウムを挙げることができる。カラギーナンには、し、

50

κ 、 λ 及びカラギーナンの生物学的前駆体である μ 及び ν の種類があることが知られているが、特に、 κ -カラギーナン、 λ -カラギーナンが好ましい。カラギーナンは市販のものを使用することができ、FMCコーポレーション(FMC Corporation:USA)、システムズバイオインダストリー社(Systems BioIndustries Co.,Ltd.)等から入手できる。本発明における、陽電荷を有する親水性物質として特に好ましいものはポリビニルビロリドン又はコポリビドン等である。ポリビニルビロリドンとは、1-ビニル-2-ビロリドンの直鎖重合物であり、平均分子量は数千から数百万のものまで使用可能であるが、好ましくは約10000から200000である。

【0007】日本薬局方には平均分子量25000のものはポリビニルビロリドンK25、平均分子量40000のものはポリビニルビロリドンK30、平均分子量1200000のものはポリビニルビロリドンK90として記載されており、商品名コリドンとして容易に入手することができる。またポリビニルビロリドンは、日局及び米国、英国の公定書にはポビドン(povidone)と記されており、欧州等の公定書にはpolyvidone(ポリビドン)と記されているが、いずれも本発明に含まれる。

【0008】また、本発明におけるコポリビドンとは、鎖型構造のビニルビロリドンと酢酸ビニル(6:4)の共重合体であり、例えば欧州の公定書にはcopolyvidoneとして記載されている。

【0009】本発明においては、塩基性薬物とアニオン性高分子物質の比率は、塩基性物質の有する苦味等の性質により一概に言えないが、一般に塩基性薬物1重量部に対してアニオン性高分子物質0.5~20重量部である。さらに、塩基性薬物、アニオン性高分子物質と陽電荷を有する親水性物質との比率は、陽電荷を有する親水性物質の種類や分子量によって異なり一概に言えないが、陽電荷を有する親水性物質がポリビニルビロリドンであり、その平均分子量が40000の場合、一般に、塩基性薬物1重量部に対してアニオン性高分子物質0.5~20重量部、ポリビニルビロリドン1~400重量部である。ポリビニルビロリドンの分子量がより大きい場合は必要量は減少し、より小さい場合は必要量は増大する。

【0010】本発明における製剤組成物は、必要量の塩基性薬物、アニオン性高分子物質、ポリビニルビロリドン又はコポリビドン等の陽電荷を有する親水性物質を量り取り、通常用いられる方法により水に溶解して製造することができる。しかし、カラギーナン等のアニオン性高分子物質は、冷水中に一時に多量を投入すると塊状になり容易に溶解しない。そこで、本発明においては、まず、陽電荷を有する親水性物質を水に溶解し、次いでカラギーナン等のアニオン性高分子物質を添加するアニオン性高分子物質の速やかな溶解方法を包含する。この方法においては塩基性薬物は陽電荷を有する親水性物質と

ともに溶解してもよいし、あらかじめ溶解した陽電荷を有する親水性物質を含有する溶液中にアニオン性高分子物質を添加する前若しくは後に加えて溶解してもよい。

【0011】本発明においては、ポリビニルビロリドン又はコポリビドン等の陽電荷を有する親水性物質、塩基性薬物及びアニオン性高分子物質を含有する澄明な製剤組成物を得ることができ、その澄明性は長期の保存においても変化することはない。ポリビニルビロリドン又はコポリビドンの水溶液濃度は通常、0.5~40重量%であり、好ましくは10~30%である。本発明においてアニオン性高分子物質の濃度は0.1~10%であり、好ましくは0.2~7%、より好ましくは0.5~5%である。また、塩基性薬物に対する重量比は、塩基性薬物1重量部に対し、アニオン性高分子物質0.5~20重量部、好ましくは3~20重量部、より好ましくは4~12重量部である。

【0012】こうして製造した溶液は、約55°Cより低い温度で保存した場合は、低粘度の液体状態を維持する。一方、約60°C以上に加温した場合にはゲル化ゼリー剤となる。本発明において、ゼリー剤を得るにはpHを約5.5以上とすることが好ましい。塩酸ドネベジルを薬効成分として含有する場合には、pHは約5.5以上7以下が好ましい。

【0013】本発明における製剤組成物とは、具体的には水溶性液剤、シロップ剤、エリキシル剤、ゼリー剤、ドライシロップ剤、細粒剤を挙げることができるが、特に、シロップ剤、ゼリー剤が好ましい。シロップ剤を得るには、白糖、グルコース、マンニトール、キシリトール、アスパルテーム、サッカリン、ソルビトール等の甘味剤、さらに必要に応じて矯味矯臭剤を添加し得ることができる。ゼリー剤を得るには、通常本発明にかかる組成物にガム類を加え、さらに白糖、グルコース、マンニトール、キシリトール、アスパルテーム、サッカリン、ソルビトール等の甘味料、必要に応じて矯味矯臭剤を添加して得ることができる。シロップ剤のpHは3~7が好ましい。特に塩基性薬物として塩酸ドネベジルを用いる場合はpHは4~6とすることが好ましい。

【0014】

【発明の効果】本発明にかかる製剤組成物は、溶解における澄明性が長期にわたり維持され、保存中に不溶性物質を生じることがない。本発明の配合物質中の塩基性薬物とアニオン性高分子物質とはイオン的な相互作用により配向することにより、塩基性薬物の有する不快な味をマスキングする効果を有する。即ち、塩基性薬物はカチオンであるから、高分子のアニオン基と静電的相互作用すると考えられる。しかし、このイオン結合により、それぞれの物質の溶解性が低下して、長期の保存により不溶性物質が生じるものと考えられる。本発明におけるポリビニルビロリドン若しくはコポリビドン等の陽電荷を有する親水性物質を加えることにより、不溶性となつたイオン結合コンプレックスに存在するアニオン基に、

5
ポリビニルビロリドン又はコポリビドンのカチオン基がイオン結合することにより、溶解性を増大させるものと考えられる。実際、以下の実施例1から3に示す本願発明にかかる製剤組成物は纖維状の不溶性物質は認められず、長期にわたって澄明な状態を保ったが、比較例1から3の組成物は纖維状の不溶性物質の発生が認められた。ただし、比較例2のグリセリンを添加した場合の不溶性物質の発生は少なくある程度の添加効果が認められた。

【0015】さらに、本発明によると、冷水に非常に溶解しにくいアニオン性高分子物質を容易に溶解することができる。このため、従来時間の節約のために用いられてきた、加温することを必要とせず、熱に不安定な薬物も使用できる。実際、本発明によるカラギーナン等のアニオン性高分子物質は攪拌することにより極めて容易に短時間で溶解したが、ポリビニルビロリドン等の陽電荷を有する親水性物質を使用しない場合にはカラギーナン等のアニオン性高分子物質は、冷水には溶解しなかった。さらに、得られた溶液は約60°C以上に加温するとゲル化するため、容易にゼリー剤とすることができる。

【0016】本願製剤組成物を個別に包装した場合、静置しておくと粘強な溶液の粘度が増加するが、振る・揉む等の物理的刺激を与えると液化する。これも本願製剤組成物の顕著な効果の一つである。

【0017】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれに限定されるわけではない。

【0018】実施例1

κ -カラギーナン350mg、サッカリンナトリウム150mgに精製水20gを加え、60°Cの湯浴中で完全に溶解した。別に、塩酸ドネベジル50mgを精製水20gに溶解し、次にポリビニルビロリドン7gを添加し溶解させた。上記カラギーナン水溶液を塩酸ドネベジル水溶液に加え、香料、プロビレングリコールに溶解したメチルバラベン及びプロビルバラベンを添加して精製水により全量50gとした。

【0019】実施例2

κ -カラギーナン3.5g、サッカリンナトリウム1.5gに精製水200gを加え、60°Cの湯浴中で完全に溶解した。別に、塩酸ドネベジル500mgを精製水に溶解し、次にポリビニルビロリドン50gを添加し溶解させた。上記カラギーナン水溶液を塩酸ドネベジル水溶液に加え、プロビレ

ングリコールに溶解したメチルバラベン750mg及びプロビルバラベン50mgを添加して精製水により全量500gとした。これをアルミ個別包装に5mlづつ分注した。

【0020】実施例3

κ -カラギーナン350mg、サッカリンナトリウム150mgに精製水20gを加え、60°Cの湯浴中で完全に溶解した。別に、塩酸ドネベジル50mgを精製水20gに溶解し、次にポリビニルビロリドン15gを添加し溶解させた。上記カラギーナン水溶液を塩酸ドネベジル水溶液に加え、香料、プロビレングリコールに溶解したメチルバラベン及びプロビルバラベンを添加して精製水により全量50gとした。

【0021】実施例4

塩酸ドネベジル5g及びポリビニルビロリドン1000gを精製水2000gに溶解した。 κ -カラギーナン30g、ソルビトール1250g及びクエン酸ナトリウム5gを混合し、先に調製した塩酸ドネベジル含有溶液に添加、溶解した。さらに、ソルビン酸カリウム40gを添加混合後、クエン酸によりpH5に調製してシロップ剤を得た。

【0022】実施例5

塩酸ドネベジル5g及びポリビニルビロリドン700gを精製水2000gに溶解した。 κ -カラギーナン30g、ソルビトール1250g及びクエン酸ナトリウム5gを混合し、先に調製した塩酸ドネベジル含有溶液に添加、溶解し60°Cに加温した。次に、ソルビン酸カリウム20gを添加混合後、クエン酸によりpH6に調製して溶液を45~50°Cに保温しながら、個々の容器に充填し、ゼリー剤を得た。

【0023】比較例1

塩酸ドネベジル100mg、 κ -カラギーナン200mg及び粉末還元麦芽糖水飴49.7gに精製水を加え全量を50gとした。

比較例2

塩酸ドネベジル100mg、 κ -カラギーナン200mg、粉末還元麦芽糖水飴24.7g及びグリセリン25gに精製水を加え全量を50gとした。

比較例3

塩酸ドネベジル100mg、 κ -カラギーナン200mg及び低置換度ヒドロキシプロビルセルロース5gに精製水を加え全量を50gとした。

THIS PAGE BLANK (USPTO)